

### Stabiler Wasserstandard

- Die Erfindung betrifft feste Wasserstandards mit verbesserter Stabilität. Derartige Standards mit definiertem Wassergehalt werden typischerweise als Kalibratoren und/oder Kontrollproben in der Aquametrie unter Verwendung von Ofentechniken eingesetzt. Ein wichtiges Anwendungsfeld ist die Ofentechnik in Kombination mit der Karl-Fischer-Bestimmung (KF-Ofentechnik).
- Bei der Karl-Fischer(KF)-Ofentechnik wird die Probe zunächst durch ein frei programmierbares Temperaturprofil aufgeheizt. Ein inertes und trockenes Trägergas, welches durch den Probenraum strömt, nimmt das freigesetzte Wasser auf und transportiert es in die angeschlossene Titrationszelle. In der mit Karl-Fischer-Reagenz befüllten Zelle erfolgt die Wasserbestimmung. Die Bestimmung kann sowohl volumetrisch als auch coulometrisch nach Karl Fischer durchgeführt werden.
- Karl-Fischer-Reagenzien enthalten im wesentlichen Jod (Oxidationsmittel), Schwefeldioxid oder dessen Salze (Reduktionsmittel), eine basische Komponente und eine alkoholische Komponente. Bei der Reaktion wird unter Verbrauch des zu bestimmenden Wassers das Reduktionsmittel durch das Oxidationsmittel oxidiert.
- Andere Einsatzmöglichkeiten für den festen Wasserstandard sind thermogravimetrische Verfahren oder thermische Verfahren in Kombination mit verschiedenen Sensoren (z.B. coulometrisch auf  $P_2O_5$ -Basis).
- Sowohl zur Qualitätssicherung als auch zur Kalibrierung werden Standardsubstanzen mit definiertem Wassergehalt benötigt. Als Urtitersubstanz mit einem Wassergehalt von 15,66 ( $\pm 0,10$ ) Gewichtsprozent dient Dinatriumtartrat-Dihydrat. In EP 0 012 617 wird die Verwendung von Kaolinit ( $Al_2[(OH)_4/Si_2O_5]$ ;  $Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot 2H_2O$ ) mit einem Wassergehalt von 15

Gewichtsprozent beschrieben. Bekannt ist auch die Verwendung von Natriumwolframat-dihydrat als Standardsubstanz (Wassergehalt von 11 Gewichtsprozent). Um auch Standards mit niedrigerem Wassergehalt bereitzustellen, werden für diesen Zweck andere Substanzen kommerziell angeboten: Kaliumcitrat-Monohydrat (5,55 Gew.-% Wasser) oder Lactose (5 Gew.-% Wasser). Die Verwendung von Lactose als Standard ist in EP 0 482 465 A1 offenbart. Bevorzugterweise sollte die Kalibrierung eines Messverfahrens in der Nähe des vorgesehenen Arbeitspunktes erfolgen, d.h. mit einem Standard, der einen Wassergehalt aufweist, wie sie in den Messproben zu erwarten ist, z.B. 1 Gew.-% Wasser. Ein derartiger Standard ist kommerziell erhältlich: Er weist einen Wassergehalt von 1 Gew.-% auf und besteht aus einer Mischung von wasserfreiem Natriumwolframat und Natriumwolframat-Dihydrat (siehe Sicherheitsdatenblatt für Art. Nr. 188053; Merck KGaA, Darmstadt, DE). Diese beiden Substanzen lassen in anderen Abmischungen eine Einstellung des Wassergehaltes von 10 Gew.-% Wasser bis etwa 0,1 Gew.-% Wasser zu. Dieser Wasserstandard erfüllt somit wesentliche Anforderungen der Anwender, insbesondere der Methode nach Karl Fischer in Kombination mit einem KF-Ofen:

- geringer Wassergehalt von 1 %
- schnelle und vollständige Wasserabgabe bei Temperaturen > 100 °C
- Anwendung im weiten Temperaturbereich (hohe Temperaturstabilität, keine Zersetzung unter 300 °C).

Mit der Einführung von neuen Geräten für die Ofentechnik (z.B. Oven Sample Processor 774 von Metrohm, Stromboli von Mettler, KF-Ofen von ECH Halle) wird die Nachfrage nach einem solchen Ofen-Standard und die Anforderungen an dessen Qualitätseigenschaften immer größer.

Es stellte sich jedoch heraus, dass bei der Lagerung des oben erwähnten Wasserstandards unter extrem ungünstigen Lager- und Anwendungsbedingungen Probleme bezüglich der Stabilität auftreten. Somit ergibt sich die Aufgabe, einen Wasserstandard mit verbesserter Stabilität bereitzustellen, wobei dessen Wassergehalt je nach verwendeten Komponenten

insbesondere im Bereich von 10 Gew.-% Wasser bis etwa 0,1 Gew.-% Wasser eingestellt werden kann, und der seinen Wassergehalt auch bei offener Handhabung oder Lagerung in feuchter Atmosphäre (z.B. größer 60 % relative Feuchte) nur geringfügig ändert.

5

Es wurde gefunden, dass die Stabilität des oben beschriebenen Wasserstandards, der aus einer Mischung von wasserfreiem Natriumwolframat und Natriumwolframat-Dihydrat besteht, erheblich verbessert werden kann, wenn man anstelle von wasserfreiem Natriumwolframat Kaliumsulfat ein-

10 setzt. Im weiteren wurde festgestellt, dass Wasserstandards mit verbesserter Stabilität generell zugänglich sind, in dem man mindestens eine stabile wasserhaltige Verbindung und mindestens eine stabile wasserfreie Verbindung mahlt und mischt.

15

Gegenstand der Erfindung sind feste, pulverförmige Standards für die Bestimmung von Wasser bestehend aus mindestens einer stabilen wasserhaltigen Verbindung und einer stabilen wasserfreien Verbindung, wobei die Bestandteile Partikelgrößen von weniger als 300 µm aufweisen. Bevorzugte Ausführungsformen weisen einen Wassergehalt zwischen

20 0,005 und 10 Gewichts-% auf. Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung dieser Standards umfassend folgende Arbeitsschritte:

25

- a) Bereitstellen mindestens einer stabilen wasserhaltigen Verbindung sowie mindestens einer stabilen wasserfreien Verbindung;
- b) Verkleinern der Partikelgröße der in a) genannten Bestandteile auf weniger als 300 µm;
- c) Berechnen der Anteile der stabilen wasserhaltigen Verbindung(en) und der stabilen wasserfreien Verbindung(en), damit in der Mischung der für den Standard gewünschte Wassergehalt
- 30 resultiert;
- d) Mischen der aus Schritt b) erhaltenen Bestandteile entsprechend der in Schritt c) berechneten Anteile,

wobei die Reihenfolge der Schritte b) und c) vertauscht werden kann. Gegenstand der Erfindung ist schließlich die Verwendung einer festen, pulverförmigen Mischung bestehend aus mindestens einer stabilen wasserhaltigen Verbindung und einer stabilen wasserfreien Verbindung als Wasserstandard für die Bestimmung von Wasser, insbesondere mittels der Ofentechnik.

Kriterien für die Auswahl der erfindungsgemäß geeigneter Verbindungen sind:

- chemisch reaktionsträge
- ähnliche Schüttdichten
- gute Mischbarkeit
- Schmelzpunkt  $> 400\text{ }^{\circ}\text{C}$
- geringes Gefahrenpotential bzgl. Toxizität

Bevorzugt werden dabei anorganische Salze. Die durch die vorliegende Erfindung bereitgestellten Wasserstandards zeichnen sich durch hohe Stabilität auch bei erhöhter Luftfeuchtigkeit aus. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Wasserstandards in einen Temperaturbereich zwischen  $140$  und  $400\text{ }^{\circ}\text{C}$  verwendet werden. Die Wasserabgabe erfolgt mit hoher Geschwindigkeit bei Temperaturen über  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Dadurch wird das Wasser bei Probenmengen unter  $0,5\text{ g}$  innerhalb von  $5$  Minuten aus dem Standard freigesetzt. Es werden Analysenzeiten erreicht, die nicht wesentlich von der Freisetzungskinetik der Wasserabgabe limitiert werden.

Die Schüttdichten der Komponenten sollten nicht zu stark voneinander abweichen. Die zentrale Rolle für den Homogenisierungsgrad spielt jedoch die Korngröße. Sie bestimmt einerseits die Güte der Zufallsmischung und andererseits die Fließeigenschaften, die wiederum die Durchmischung beeinflussen. Allgemein lassen sich Feststoffe ähnlicher Korngröße gut mischen. Bei stark abweichenden Korngrößen treten Schwierigkeiten beim Herstellen einer homogenen Mischung auf. Spätestens bei Transport und

Lagerung werden Entmischungseffekte beobachtet. Hauptursache ist hier meist die Bewegung der feinen Teilchen durch die groberen Teilchen (Perkollation). Gesichtspunkte für die Herstellung von Pulvermischungen sind insbesondere dem Fachmann auf dem Gebiet der Galenik bekannt und in einschlägigen Handbüchern, beispielsweise in Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 5. Auflage, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg 1991, beschrieben. Auch in Standardnachschlagewerken wie Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 4 th edition, volume 19, John Wiley & sons, NY 1996, S. 1132, sind derartige Angaben zu finden.

Unter der Voraussetzung freifließender Materialien können bereits Korngrößenunterschiede kleiner als 2 : 1 bei mittleren Korngrößen von 100-200 µm eine Segregation beim Transport von Pulvermischungen verursachen. Bei stark unterschiedlichen Konzentrationsanteilen zweier Substanzen in einer Mischung ist damit nicht nur eine ähnliche sondern auch eine zunehmend geringe Korngröße Voraussetzung für eine homogene Mischung. Für pharmazeutische Pulvermischungen mit geringem Arzneiwirkstoffgehalt werden beispielsweise in Abhängigkeit der einzustellenden Dosis maximale Grenzpartikelgrößen definiert. Weiterhin beeinflussen Kohäsions- und Adhäsionserscheinungen das Verhalten der Mischung. Aber auch die Schüttdichten der zu mischenden Pulver beeinflussen die Qualität der Mischung. Aufgrund der Komplexität der Zusammenhänge können hier aber keine quantitativen Aussagen getroffen werden.

Für die Verwendung bei der Herstellung eines erfindungsgemäßen Wasserstandards werden die Rohstoffe, bevorzugterweise in analysenreiner (p.a.) Qualität gemahlen, so dass die Korngröße weniger als 300 µm, bevorzugterweise weniger als 150 µm beträgt. Entsprechend des gewünschten Wassergehaltes des Standards und der Wassergehalte der wasserhaltigen Komponente sowie der wasserfreien Komponente werden die Anteile der wasserhaltigen und der wasserfreien Komponente eingewogen und zur Homogenität vermischt. Vorrichtungen und deren Verwendung zum Mahlen

von Salzen oder ähnlichen Feststoffen sind dem Fachmann ebenso bekannt wie Vorrichtungen und Verfahren zum Sichten und Mischen von durch Mahlen erhaltenen Pulvern.

- 5 Die Einwaagen ( $M_1$ ,  $M_2$ ) für die beiden Komponenten in Abhängigkeit von deren Wassergehalt ( $W_1$ ,  $W_2$ ) und dem gewünschten Wassergehalt ( $W_P$ ) und der gewünschten Menge des Produktes ( $M_P$ ) lassen sich nach folgenden beiden Gleichungen berechnen:

$$M_1 * W_1 + M_2 * W_2 = M_P * W_P \quad (I)$$

10  $M_1 + M_2 = M_P \quad (II),$

worin der Index 1 die wasserfreie Komponente, der Index 2 die wasserhaltige Komponente und der Index P das Produkt, d.h. den Standard, kennzeichnen. Bei einer gegebenen vorgelegten Einwaage der wasserfreien (bzw. wasserarmen) Komponente berechnet sich die notwendige Menge der wasserhaltigen Komponente folglich nach Formel III:

15 
$$M_2 = M_1 * \frac{(W_P - W_1)}{(W_2 - W_P)} \quad (III)$$

- 20 Als wasserfreie Komponente sind neben dem bevorzugten Kaliumsulfat grundsätzlich Salze und Metalloxide geeignet, die nur ohne Wasser oder Wassereinschluss kristallisieren, und nicht hygroskopisch sind. Beispiele hierfür sind: Bariumsulfat, Titandioxid (Rutil) und Calciumphosphat. Verwendung können grundsätzlich auch Verbindungen finden, deren wasserfreie Form hinreichend stabil gegenüber wasserhaltigen Formen ist.

- 25 Anstelle der wasserfreien Komponente sind unter Umständen auch stabile wasserarme Verbindungen geeignet, deren Wassergehalt unter 5 Gewichtsprozent, bevorzugterweise unter 1 Gewichtsprozent beträgt. Wie bereits erwähnt, ist jedoch die Stabilität von wasserfreiem Natriumwolframat in derartigen Standards unzureichend, da die Standards bei
- 30 ungünstigen Lagerungsverhältnissen (Temperaturen  $> 25^\circ\text{C}$  und relative Luftfeuchte  $> 80\%$ ) Wasser aufnehmen. Die wasserfreie sowie die wasserhaltige Komponente dürfen keine hygroskopischen Eigenschaften haben.

Im Zusammenhang der vorliegenden Erfindung wird eine wasserfreie Komponente als stabil definiert, wenn ihr absoluter Wassergehalt im Verlauf von vier Wochen bei offener Lagerung zwischen 15 und 30 °C und relativen Luftfeuchten zwischen 20 und 80 % um nicht mehr als 0,05 % ansteigt.

Als wasserhaltige Komponente eignen sich grundsätzlich Salze, die als stabile, definierte Hydrate vorliegen. Das Wasser ist in diesen Verbindungen typischerweise in stöchiometrischen Verhältnissen als Kristallwasser gebunden. Als wasserhaltige Komponente geeignete Hydrate werden als thermodynamisch stabil betrachtet, wenn deren Dampfdruck kleiner ist als der Partialdruck des Wasserdampfs in der Luft (allgemein Luftfeuchtigkeit). Ist der Dampfdruck eines Hydrates größer als Partialdruck des Wasserdampfs in der Luft, wird das Kristallwasser an die Luft abgegeben, das Hydrat verwittert. Neben dem bevorzugten Natriumwolframat-Dihydrat eignen sich Salze, bei denen nur eine Hydratform existiert, so dass die Wasserabgabe vollständig bei einer Temperatur erfolgt, wie beispielsweise Natriummolybdat-Dihydrat. Im Zusammenhang der vorliegenden Erfindung wird eine wasserhaltige Komponente als stabil definiert, wenn ihr relativer Wassergehalt im Verlauf von vier Wochen bei offener Lagerung zwischen 15 und 30 °C und relativen Luftfeuchten zwischen 20 und 80 % um nicht mehr als 10 % schwankt.

Die Eigenschaften erfindungsgemäßer Standards wird weiter verbessert, wenn die für die Komponenten benutzten Substanzen sich gut auf die angegebene Körnung mahlen lassen. Die gemischten Komponenten sollten ferner frei fließende Pulver bilden und dürfen nicht klumpen. Bei sehr kleinen Korngrößen werden keine frei fließenden Pulver erhalten, jedoch sorgen Adhäsionskräfte für den Ausschluss von Entmischungserscheinungen

Die bevorzugte Mischung aus Kaliumsulfat und Natriumwolframat-Dihydrat zeigte die besten Eigenschaften. Sie nimmt auch bei offener Lagerung und erhöhter Luftfeuchtigkeit keine Feuchtigkeit auf.

5 Weiterhin ist bekannt, dass die Entmischung von Pulvermischungen durch zusätzliche Arbeitsschritte wie beispielsweise der Granulation vermieden werden kann.

10 Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, daß ein Fachmann die obige Beschreibung im weitesten Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen und Beispiele sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

15 Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen, Patente und Veröffentlichungen, sowie der korrespondierenden Anmeldung DE 103 36 571.0, eingereicht am 08. August 2003, sind durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

## 20 **Beispiele**

### **Beispiel 1: Herstellung eines erfindungsgemäßen Wasserstandards**

25 a) Kaliumsulfat zur Analyse (Art. Nr. 105153; Merck KGaA, Darmstadt, DE), sowie Natriumwolframat-Dihydrat zur Analyse (Art. Nr. 106673; Merck KGaA, Darmstadt, DE) wurden jeweils in einer Feinprallmühle (Fa. alpine Typ 100 UPZ) gemahlen, bis die Partikelgröße 50 µm oder weniger betrug.

b) Der Wassergehalt der beiden Salze wurde mit Hilfe der Karl-Fischer-Ofentechnik bestimmt;

Kaliumsulfat: Einwaage: 0,5 g; Wassergehalt: 0,03 Gew.-%

30 Natriumwolframat-Dihydrat: Einwaage: 0,05 g; Wassergehalt: 10,8 Gew.-%.



c) In einem Pulvermischer (Fa. WAB, Typ Turbula) wurden 4550 g Kaliumsulfat aus Schritt a) vorgelegt und 450 g Natriumwolframat-Dihydrat zur Analyse aus Schritt a) eingetragen und gemischt, bis die Mischung homogen war.

5

Es resultierte eine als Wasserstandard geeignete Pulvermischung mit einem Wassergehalt von 1,0 Gew.-%.

10

**Beispiel 2: Herstellung eines Wasserstandards entsprechend dem Stand der Technik (Vergleichsversuch)**

15

a) Natriumwolframat-Dihydrat zur Analyse (Art. Nr. 106673; Merck KGaA, Darmstadt, DE) wurde durch Trocknen über mehrere Stunden bei 180 °C vom Kristallwasser befreit. Das resultierende wasserfreie Salz wurde in einer Schlagkreuzmühle (Fa. Alpine Typ 100 P) gemahlen, bis die Partikelgröße 150 µm oder weniger betrug. Ebenso wurde unbehandeltes Natriumwolframat-Dihydrat zur Analyse (Art. Nr. 106673; Merck KGaA, Darmstadt, DE) in einer Schlagkreuzmühle (Fa. Alpine Typ 100 P) gemahlen, bis die Partikelgröße 150 µm oder weniger betrug.

20

Ebenso wie in Beispiel 1 beschrieben wurde der Wassergehalt der beiden Salze bestimmt und entsprechende Mengen in einem Pulvermischer gemischt. Es resultierte eine als Wasserstandard geeignete Pulvermischung mit einem Wassergehalt von 1,0 Gew.-%.

25

**Beispiel 3: Vergleichsversuch Lagerstabilität**

30

Aliquots von ca. 100 g der nach den Beispielen 1 und 2 erhaltenen Materialien wurden jeweils in 1 Pulverflasche aus Polyethylen mit Schraubverschluss (F) sowie Aliquots von 1 g in jeweils 3 offenen Probegläschen (O) gelagert. Der Wassergehalt wurde jeweils nach der Herstellung und nach 24 sowie nach 28 Wochen mittels der Karl-Fischer-Ofentechnik

bestimmt. Pro Standardsubstanz wurden jeweils 3 Bestimmungen (jeweils 1 Probe pro offenem Gefäß (O) und eine Dreifachbestimmung aus der geschlossenen Flasche (F)) durchgeführt.

Gerät: 774 KF oven processor und 756 KF Coulometer mit Zelle mit  
5 Diaphragma

Parameter: für Ofen: T = 150 °C, Flussrate 70 mL / min

für Coulometer: Extraktionszeit 300 sec, relative stop Drift <

20 µg/min, automatische Driftkorrektur

Einwaage: 50 – 200 mg

10

Die Lagerung erfolgte bei Raumtemperatur. Während der ersten Zeit-  
periode betrug die Raumtemperatur zwischen 18 und 25 °C bei einer  
relativen Luftfeuchtigkeit von unter 60 %. Anschließend betrug die  
Raumtemperatur bis zu 30 °C bei einer Luftfeuchtigkeit bis zu 80 %. Die  
15 Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengefasst.

20

25

30

<b>Material /</b>				
	<b>Aufbewahrung</b>	<b>Anfangswert</b>	<b>24 Wochen</b>	<b>28 Wochen</b>
5	<b>Beispiel 1;</b>	1,0386	1,0885	1,0471
		1,0342	1,0977	1,0547
	<b>Lagerung F</b>	1,0266	1,0988	1,0535
	<b>Mittelwert:</b>	<b>1,0331</b>	<b>1,0950</b>	<b>1,0518</b>
	<b>(%)</b>	<b>100,0</b>	<b>106,0</b>	<b>101,8</b>
10	<b>Beispiel 1;</b>	1,0386	1,0668	1,0741
		1,0342	1,0368	1,0581
	<b>Lagerung O</b>	1,0266	1,0353	1,0594
	<b>Mittelwert:</b>	<b>1,0331</b>	<b>1,0463</b>	<b>1,0639</b>
	<b>(%)</b>	<b>100,0</b>	<b>101,3</b>	<b>103,0</b>
15	<b>Beispiel 2 (SdT);</b>	0,9893:	0,9965	0,9604
		0,9999	0,9683	0,9679
	<b>Lagerung F</b>	0,9905	0,9842	0,9751
	<b>Mittelwert:</b>	<b>0,9932</b>	<b>0,9830</b>	<b>0,9665</b>
	<b>(%)</b>	<b>100,0</b>	<b>99,0</b>	<b>97,3</b>
20	<b>Beispiel 2 (SdT);</b>	0,9893	1,0052	2,1661
		0,9999	1,0217	2,1790
	<b>Lagerung O</b>	0,9905	1,0463	2,1120
	<b>Mittelwert:</b>	<b>0,9932</b>	<b>1,0244</b>	<b>2,1524</b>
	<b>(%)</b>	<b>100,0</b>	<b>103,1</b>	<b>216,7</b>

Tabelle 1: Vergleichsversuch Lagerstabilität

#### **Beispiel 4: Homogenität der Mischung**

Die nach Beispiel 1 hergestellte Mischung wurde in einer gefüllten 100 mL PE-Flasche 20 min auf einer Schüttelmaschine gerüttelt und danach auf eventuell auftretende Entmischungseffekte untersucht. Dazu wurden aus der oberen und unteren Fraktion jeweils 5 Proben zur Wasserbestimmung entnommen. Es konnten keine Entmischungserscheinungen festgestellt werden.

Parameter für die Bestimmung: siehe Beispiel 3

Ergebnisse:

Obere Fraktion: (0,967 +/- 0,002) % Wasser

Untere Fraktion: (0,968 +/- 0,006) % Wasser

## Ansprüche

- 5 1. Verwendung einer Mischung bestehend aus mindestens einer stabilen wasserhaltigen Verbindung und einer stabilen wasserfreien Verbindung als Wasserstandard für die Bestimmung von Wasser.
2. Verwendung nach Anspruch 1 für Bestimmung von Wasser mittels Ofentechnik.
- 10 3. Verwendung nach Anspruch 2 für die Bestimmung von Wasser nach Karl-Fischer.
- 15 4. Standard für die Bestimmung von Wasser bestehend aus mindestens einer stabilen wasserhaltigen Verbindung und einer stabilen wasserfreien Verbindung, wobei die Bestandteile Partikelgrößen von weniger als 300 µm aufweisen.
- 20 5. Standard nach Anspruch 4 mit einem Wassergehalt zwischen 0,005 und 10 Gewichts-%.
- 25 6. Verfahren zur Herstellung eines Wasserstandards umfassend die folgenden Schritte:
  - a) Bereitstellen mindestens einer stabilen wasserhaltigen Verbindung sowie mindestens einer stabilen wasserfreien Verbindung;
  - 25 b) Verkleinern der Partikelgröße der in a) genannten Bestandteile auf weniger als 300 µm;
  - c) Berechnen der Anteile der stabilen wasserhaltigen Verbindung(en) und der stabilen wasserfreien Verbindung(en), damit in der Mischung der für den Standard gewünschte Wassergehalt
  - 30 resultiert;

- d) Mischen der aus Schritt b) erhaltenen Bestandteile entsprechend der in Schritt c) berechneten Anteile,  
wobei die Reihenfolge der Schritte b) und c) vertauscht werden kann.

5

10

15

20

25

30